Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität des Saarlandes Homburg/Saar
Direktor: Professor Dr. med., Dr. phil., Dipl.-Chem W. ZIMMERMANN

UNTERSUCHUNGEN ÜBER PLASMASPIEGEL VON DEHYDROEPI-ANDROSTERON BEI PATIENTINNEN MIT KLIMAKTERISCHEN BESCHWERDEN

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Anke Simon

DEKAN: Professor Dr. med. H. WITTER
REFERENT: Professor Dr. rer.nat. G.W. OERTEL

1969

Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität des Saarlandes Homburg/Saar
Direktor: Professor Dr. med., Dr. phil., Dipl.-Chem W. ZIMMERMANN

UNTERSUCHUNGEN ÜBER PLASMASPIEGEL VON DEHYDROEPI-ANDROSTERON BEI PATIENTINNEN MIT KLIMAKTERISCHEN BESCHWERDEN

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Anke Simon

DEKAN: Professor Dr. med. H. WITTER
REFERENT: Professor Dr. rer.nat. G.W. OERTEL

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung hat am 6.2.1969 stattgefunden.

INHALTSANGABE

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
	A. Physiologie der geschlechtsreifen Frau	1
	B. Physiologische Veränderungen im Klimakterium	5
	C. Korrelation zwischen Menopausegeschehen und NNR	7
II.	METHODIK	11
	A. Bestimmung des freien Cortisols	11
	B. Bestimmung von sulfo-konjugiertem Dehydroepiandrosteron	14
	C. Bestimmung der Östrogene	16
III.	ERGEBNISSE	19
IV.	DISKUSSION	23
	A. Allgemeine Betrachtungen in bezug auf das Klimakterium	23
	B. Spezielle klimakterische Störungen	26
	1. Genitale Symptome	26
	a) Morphologische Veränderungen	26
	b) Blutungsunregelmäßigkeiten	29
	2. Extragenitale Störungen	3o
	a) Herz- und Kreislaufbeschwerden	3o
	b) Stoffwechselstörungen	36
	c) Veränderungen endokriner Organe	4o
V.	ZUSAMMENFASSUNG	5o
VI.	LITERATUR	51

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542718_0049

I. EINLEITUNG

A. Physiologie der geschlechtsreifen Frau

Die Geschlechtsreife der Frau beginnt mit der Menarche zwischen dem 12. und 19. Lebensjahr und endet während des Klimakteriums mit der Menopause, die in das 45. bis 57. Lebensjahr fällt. Da eine Korrelation zwischen dem Alter bei der Menarche und dem Alter beim Eintritt der Menopause in dem Sinne besteht, daß eine Frühmenarche im allgemeinen eine späte Menopause und umgekehrt eine Spätmenarche eine frühe Menopause zur Folge hat (28), umfaßt der Lebensabschnitt der Geschlechtsreife einen Zeitraum von 26 bis etwa 4o Jahren. Die individuelle Dauer dieses Zeitraumes hängt nicht nur von dem in den Keimdrüsen befindlichen Vorrat an reifefähigen Follikeln ab, sondern ist außerdem eine Folge der konstitutionell bedingten Verfassung des gesamten vegetativ-humoralen Systems (28), das bei dem Eintritt der Menarche, dem Verlauf der Pubertät und den Symptomen des Klimakteriums ebenfalls eine wesentliche Rolle spielt (3o, 39, 65, 56).

Während der Geschlechtsreife unterliegen die Keimdrüsen - ähnlich wie die anderen peripheren Drüsen - einem hormonalnervösen Regulationsmechanismus, der die Aufgabe hat, die Steroidhormonbildung zu steuern und den Organismus vor Über- oder Unterfunktion zu schützen (81). Die Steuerung erfolgt durch Zwischenhirnsystem und Hypophysenvorderlappen, die in ihrem Funktionszustand rückläu-

fig von den peripheren Drüsen abhängig sind. Ein Wegfall der Hypophysenvorderlappenfunktion führt zur Atrophie der peripheren Drüsen. Der primäre Ausfall oder die Unterfunktion von Keimdrüsen, Nebennieren oder Schilddrüsen dagegen löst ihrerseits eine erhöhte Bildung der entsprechenden tropen Hormone im Hypophysenvorderlappen aus. Hält die gesteigerte Produktion aufgrund irreversibler Vorgänge in peripheren Organen länger an als es der Norm des physiologischen Schwankungsbereiches entspricht, kommt es zu morphologisch und anatomisch feststellbaren Veränderungen des HVL in Form einer Hypertrophie (12). Auf diese Weise versucht das übergeordnete Zentrum durch reaktive Funktionssteigerung den Mangel an Hormonen auszugleichen.

Zwischen Hypophysenvorderlappen, Zwischenhirn und Ovarien bestehen besondere Beziehungen, denn die Hormonbildung im Ovar wird nicht nur mengenmäßig, sondern auch zeitlich reguliert, indem die mit der Hormonproduktion verbundenen generativen Vorgänge wie Follikelreifung, Ovulation und Corpus luteum-Bildung von den gonadotropen Hormonen gesteuert werden. Die vom Ovar gebildeten Steroide haben ihren zentralen Angriffspunkt in einem sogenannten "Sexualzentrum" (33, 35), das im Tuber cinereum des Zwischenhirns lokalisiert ist. In diesem Abschnitt des Hypothalamus werden offenbar mehrere Substanzen gebildet (81), die als Gonadotropinfreisetzer oder "releasing factors" bezeichnet werden. Sie fungieren als Reizüberträger über das Infundibulum oder die

Portalgefäße auf den HVL. Zur Zeit der Menarche bewirkt das Sexualzentrum erstmalig eine erhöhte Absonderung von gonadotropen Hormonen, die die Ovarialtätigkeit in Gang bringen.

Für den Ablauf eines normalen Zyklus sind drei Hypophysenhormone vonnöten (44): das in den basophilen Zellen gebildete follikelstimulierende Hormon (FSH) regt das Wachstum eines Follikels an und führt außerdem zur Bildung von androgenem Hormon in den Hilus- und Zwischenzellen des Ovars. Zusammen mit dem ebenfalls in den basophilen Zellen gebildeten interstitialzellenstimulierenden Hormon (ICSH) beziehungsweise Luteinisierungshormon (LH) verursacht FSH die Produktion von Follikelhormon. Die zunehmende Östrogenausschüttung führt rückläufig über das "Sexualzentrum" eine Hemmung der FSH-Bildung herbei, während ICSH vermehrt produziert wird. Wenn das Luteinisierungshormon ansteigt und das follikelstimulierende Hormon fällt, kommt es bei einem bestimmten Quotienten dieser beiden Hormone zur Ovulation. Gleichzeitig beginnt die Ausscheidung des dritten, vermutlich in den eosinophilen Zellen gebildeten gonadotropen Hormons, des LTH (luteotropes Hormon). Es bewirkt, daß das bereits vor dem Follikelsprung in geringer Menge abgesonderte Progesteron nun in größerem Umfang produziert wird. Bildungsstätten des Progesterons sind außer der Nebenniere die Granulosazellen des Corpus luteum. Das Progesteron bremst die Ausschüttung von Luteinisierungshormon (17), jedoch wird weiterhin eine gewisse

Menge an Follikelhormon vom Ovar abgegeben.

Wenn das ausgestoßene Ei nicht befruchtet wird, erlischt die Tätigkeit des Corpus luteum. Die Ausscheidung des luteotropen Hormons geht zurück, es kommt zum Abfall des Progesteron- und Östrogenspiegels. Dies bewirkt anscheinend wiederum eine vermehrte Ausschüttung von follikelstimulierendem Hormon, so daß der Zyklus von neuem beginnt.

Während unter der Wirkung der HVL-Hormone Reifung und Lösung des Eies erfolgt, wird durch die Ovarialhormone seine Ernährung und Weiterentwicklung gewährleistet. Obwohl die Hormone im ganzen Körper in gleicher Konzentration vorhanden sind, finden auffallende Veränderungen nur am eigentlichen Erfolgsorgan, dem Genitale, statt, was offenbar durch entsprechende Fermentsysteme und eine besondere Rezeptivität der Gewebe bewirkt wird.

Das Zyklusgeschehen im 4-Wochen-Rhythmus wird aber nicht nur durch die Wechselwirkung zwischen ovariellen und gonadotropen Hormonen gewährleistet, sondern unterliegt - Beobachtungen von F. HOFF (3o) und Untersuchungen von F.H. SCHULZ (67) und H. HOFF (31) zufolge - primär der übergeordneten periodischen Steuerung des Zwischenhirns. Im Erlöschen der regelmäßigen dienzephalen Impulse vermutet F. HOFF (3o) eine Ursache dafür, daß im Klimakterium die periodische Funktion der Ovarien aufhört.

B. Physiologische Veränderungen im Klimakterium

Als Klimakterium bezeichnen KAISER u. DAUME (36) sowie WENNER u. HAUSER (88) in einem neueren Vorschlag für eine einheitliche Nomenklatur die gesamte Lebensphase der Frau vom Ende der Geschlechtsreife bis zum Ende der endokrinen Umstellung. Etwa in die Mitte dieser Zeit fällt die Menopause, der Zeitpunkt der letzten Regel, dem die Prämenopause vorangeht und die Postmenopause folgt. Die Prämenopause umfaßt den Zeitabschnitt vom Beginn der Sekretionsänderung des Ovars bis zur letzten Regel, die Postmenopause den Zeitraum von der letzten Regel bis zum endgültigen Versiegen der ovariellen Östrogenproduktion (5). Prä- und Postmenopause dauern im Durchschnitt je 6 Jahre, das gesamte Klimakterium also 12 Jahre mit dem Sistieren der Periode etwa in der Mitte.

Das Alter, in das die Menopause und die vorangehenden hormonellen Veränderungen fallen, steht nicht nur - wie eingangs erwähnt - in Korrelation mit dem Alter beim Eintritt der Menarche, sondern ist außerdem abhängig von Erbkonstitution und familiärer Disposition, wie TIETZE (78), MORETTI (48) und VERSCHUER (82) durch Zwillingsforschung bewiesen. Umwelteinflüsse scheinen hingegen von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Einen wesentlichen Abhängigkeitsfaktor stellt die Suffizienz der Ovarien dar, das ist der Vorrat an reifefähigen

Follikeln. Sobald dieser erschöpft ist, beginnt das Stadium der Menopause: es kommt nur noch zu ungenügender Follikelreifung, regelmäßige Ovulationen und Corpus luteum-Bildungen unterbleiben infolge mangelnder Luteinisierung, so daß die für diese Zeit charakteristische Persistenz eines oder mehrerer Follikel in Erscheinung tritt. Die Östrogenbildung wird schwächer, hält länger an und findet in unregelmäßig wechselnden Mengen statt, wodurch es zu unterschiedlich starken, langdauernden Blutungen kommt. Die Blutungen erfolgen nicht aus sekretorisch umgewandeltem Endometrium, sondern als Entzugsblutungen immer dann, wenn die Follikelhormonbildung nachläßt. Sinkt schließlich die Östrogenproduktion unter ein bestimmtes Niveau, so reicht die vorhandene Konzentration nicht mehr zur Stimulierung des Endometriums aus und die Blutungen sistieren: die Menopause tritt ein.

Während im Präklimakterium das Fehlen ovarieller Progesteronbildung charakteristisch ist, wird die Postmenopause durch den relativen und schließlich absoluten Mangel an Follikelhormon gekennzeichnet. Zunächst sind noch zyklische Schwankungen der Östrogenbildung vorhanden, später stellen die Ovarien ihre inkretorische Tätigkeit völlig ein. Die geringen, auch im fortgeschrittenen Alter noch nachweisbaren Mengen an Östrogenen entstammen u.a. den Nebennieren (5).

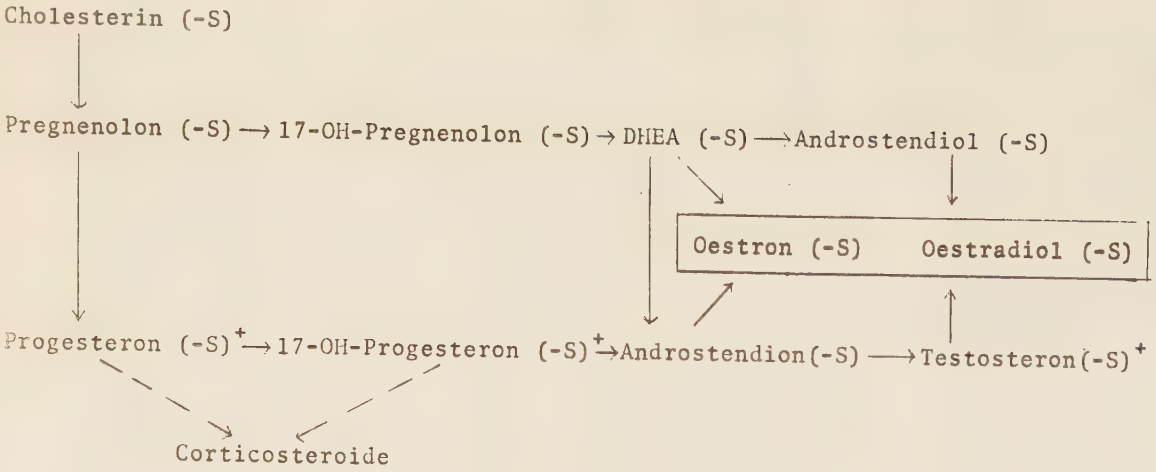
Infolge der Gesetzmäßigkeiten der hormonal-nervösen Funktionskreise reagiert die Hypophyse sehr rasch auf

Ausfall der Keimdrüsen zu Rückwirkungen auf das gesamte endokrine System führt, die sich in Sekretionsumstellungen und Funktionsänderungen der jeweiligen Erfolgsorgane manifestieren.

In diesem Zusammenhang war es interessant zu untersuchen, ob und in welcher Beziehung die Nebennierenrinde in der Menopause eine Funktionsänderung erfährt. Als Maßstab für eine mögliche Veränderung wurde Dehydroepiandrosteron (DHEA) gewählt, das fast ausschließlich in der NNR gebildet wird und - wie verschiedene Untersuchungen zeigten (51, 60) - als Vorläufer der Östrogene angesehen werden darf.

Zum besseren Verständnis der Stellung des DHEA im intermediären Steroidstoffwechsel sei im folgenden kurz auf die Biosynthese der Östrogene hingewiesen:

Biosynthese-Schema der Östrogene (21, 22) nach DORFMAN



S = Sulfat; + = Enol-Sulfat

Geht man von Cholesterin als der Grundsubstanz sämtlicher Steroide aus, so lassen sich zwei hauptsächliche biosynthetische Entstehungswege der Östrogene voneinander abtrennen: nach dem ersten gemeinsamen Schritt von Cholesterin zu Pregnenolon, der durch oxydative Abtrennung eines Teiles der Seitenkette vollzogen wird, führt der eine Weg über 17-Hydroxy-Pregnenolon zu DHEA und Androstendiol und von dieser Substanz zu Oestron beziehungsweise Oestradiol. Der zweite Weg verläuft über Progesteron und 17-Hydroxy-Progesteron zu Androstendion und Testosteron sowie gleichfalls zu Oestron beziehungsweise Oestradiol. Die Umwandlung von C 19-steroiden in Oestrogene geschieht unter dem Einfluss der Aromatase. Beide Wege beinhalten Biosyntheseschritte sowohl freier Steroide als auch von Steroidsulfaten beziehungsweise -sulfatiden, wobei zu berücksichtigen ist, daß die entsprechenden Steroidsulfate, insbesondere auch das Androstendion-Enosulfat, im Vergleich zu den freien Steroiden bevorzugte Substrate im Verlauf der Aromatisierung darstellen (51). Weiterhin ist nicht zu vergessen, daß Progesteron und 17-OH-Progesteron bereits fortgeschrittene Stadien im Verlauf der Corticosteroidsynthese repräsentieren. Es veranschaulicht dies, wie eng die Entstehung einzelner, zum Teil gegensätzlich wirkender Steroidgruppen miteinander verknüpft ist.

Als weiterer Maßstab für eine eventuelle Beteiligung der NNR am Menopausengeschehen wurden außer dem DHEA auch noch Cortisol, das durch Oxydation an C-Atom 21, 17, 11 aus Progesteron entsteht, sowie die Östrogene als biosynthetische Repräsentanten weiblicher Genitalfunktion untersucht.

II. METHODIK

Bei den untersuchten Patientinnen handelte es sich um Frauen im Alter von 45 bis 57 Jahren, die sich wegen klimakterischer Beschwerden in Behandlung begeben hatten. Die häufigst genannten Störungen bestanden in Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Herzbeschwerden, Nervosität und Schlafstörungen.

Um eine möglichst exakte Vorstellung von den Konzentrationen der unmittelbar im Blut kreisenden Stoffe zu erhalten, wurde die quantitative Bestimmung von DHEA, freiem Cortisol und Östrogenen nicht im Harn, sondern im Plasma durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden 2o ccm Blut aus der vena mediana cubiti entnommen, zur Verhinderung der Gerinnung mit Heparin versetzt und 2o Minuten bei 3 ooo U/min zentrifugiert. Die Analyse des Cortisols erfolgte nach der Methode von PORTER und SILBER (55), die des DHEA nach TREIBER et al. (79), während man die Östrogene nach der Methode von OERTEL (5o) bestimmte.

A. Bestimmung des freien Cortisols

Extraktion

Zu den Plasmaproben gab man ein gleiches Volumen Methylenchlorid (MeCl). Nach kräftigem Schütteln wurde lo Minuten

bei 2 ooo U/min zentrifugiert und anschließend die Methylenchloridlösung, in der auch die 17-OH-Corticosteroide enthalten waren, abpipettiert. Die Extraktion wurde zweimal wiederholt. Dann wusch man die vereinigten MeCl-Lösungen mit 1/2 Vol o,1 n NaOH und zweimal mit 1/2 Vol Wasser. Zur Beseitigung eventueller Wasserrückstände wurde danach über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und der Filterinhalt mit 2 x 5 ml MeCl nachgespült.

Reinigung

Das Filtrat dampfte man im Rotationsverdampfer zur Trockene ein. Der Trockenrückstand wurde in lo ml Benzol aufgenommen und zweimal mit je 5 ml Wasser extrahiert. Das Benzol wurde verworfen, während man die Steroide aus der wässrigen Lösung durch Extraktion mit 3 x 5 ml Methylenchlorid entfernte und anschließend den Extrakt zur Trockene eindampfte.

Dünnschichtchromatographie

Die eingedampften Proben löste man in 3 x o,1 ml eines Methanol-Chloroformgemisches (1 : 1), übertrug die Lösungen sowie lo ug Cortisol-Standard als Testsubstanz auf Kieselgel-G-Platten (MERCK) und entwickelte das Chromatogramm in dem System Chloroform-Äthanol (9 : 1 v/v). Nach Trocknen der Platten wurde der Cortisol enthaltende Abschnitt anhand des Standards festgelegt und mit lo ml Methanol-Chloroform (1 : 1) eluiert. Die Lösungen wurden

zentrifugiert und zur Trockene eingedampft.

Farbreaktion

Zu dem Trockenrückstand sowie zu zwei Testproben Cortisol-Standard und zwei Leerextrakten gab man je o,25 ml absoluten Alkohol und 3 ml Methylenchlorid und extrahierte die PORTER-SILBER-Chromogene mit o,5 ml einer frisch zubereiteten Lösung von 65 mg Phenylhydrazinhydrochlorid in 1oo ml 62 %iger Schwefelsäure. Nach 25 sec intensiven Schüttelns wurde das Gemisch 3o min bei Zimmertemperatur gehalten, 6 min bei 1 6oo U/min zentrifugiert und der Methylenchloridüberstand abgesaugt. Dann stellte man die Proben 4o min in ein Wasserbad von 6o° C. Nach Abkühlen im Eisbad und Überführen der Lösungen in Mikroküvetten photometrierte man Proben, Test- und Leerwerte bei 4o5 mu gegen 62 %ige Schwefelsäure.

Die Umrechnung der Extinktion der Proben auf ihren Gehalt an freiem Cortisol erfolgte nach der Formel:

$$c = \frac{E_p - E_1}{E_t - E_1} \times 2o$$

wobei c = die gesuchte Konzentration in g
E_p = die Extinktion der Probe
E_t = die Extinktion des Testwertes
E_1 = die Extinktion des Leerwertes bedeutet.

Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurde auf die international übliche Angabe µg/loo ml Plasma umgerechnet:

$$\frac{c \times 100}{P} = \mu g/100 \text{ ml Plasma}$$

Hierbei war c = die aus der Extinktion errechnete Konzentration der einzelnen Probe in ug,
P = die Anzahl der ml Plasma, die zur Bestimmung verwandt worden waren.

B. Bestimmung von sulfo-konjugiertem Dehydroepiandrosteron

Extraktion

Das präextrahierte Plasma wurde von den Eiweißbestandteilen befreit, indem man es mit dem fünffachen Volumen Äthanol: Aceton (1 : 1 v/v) versetzte, gründlich durchmischte und das ausgefällte Eiweiß abfiltrierte. Das Filtrat wurde mit 1 - 2 Tropfen Eisessig im Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingedampft.

Entfettung

Den Rückstand nahm man in 3 ml Wasser auf, verdünnte mit 1 ml Methanol und zentrifugierte nach 15 Stunden bei

- 20° C. Der Überstand wurde dekantiert, der Rückstand mit 3 ml eiskaltem 10 % Methanol gewaschen und die methanolische Lösung bis auf 1 - 2 ml eingedampft.

Solvolyse

Zur Spaltung der Steroidkonjugate verdünnte man mit 3 - 4 ml 0,1 n Schwefelsäure und extrahierte mit 15 ml Äthylacetat. Anschließend wurde der Extrakt 15 Stunden bei 38° C bebrütet.

Reinigung

Das Solvolysat wurde mit 5 ml 1 n NaOH und 2 x 5 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Eindampfen der Äthylacetatlösung wurde der Rückstand zur Spaltung möglicherweise entstandener Acetate in 3 ml 1 % KOH in Äthanol aufgenommen und eine Stunde bei Zimmertemperatur gehalten. Dann versetzte man die Lösung mit 10 ml Wasser, extrahierte 3 x mit 10 ml Äther und dampfte den Extrakt zur Trockene ein.

Dünnschichtchromatographie

Die eingedampften Proben löste man in 3 x 0,1 ml Methanol Chloroform (1 : 1 v/v) und überführte die Lösung sowie 10 µg DHEA als Testsubstanz mit Mikropipetten auf Kieselgel-G-Platten zwecks Chromatographie im System Chloroform-Dixan (94 : 6 v/v). Die DHEA enthaltenden Zonen

wurden nach Anfärben des Standards mit konzentrierter Schwefelsäure festgelegt. Man eluierte die entsprechenden Abschnitte mittels lo ml Methanol, zentrifugierte und dampfte das Eluat zur Trockene ein.

Farbreaktion

Die Proben wurden anschließend mit o,1 ml o,2 % Dinitrophenylhydrazin in Äthylacetat versetzt und eingedampft. Dann gab man 1 ml o,o3 % Trichloressigsäure in absolutem Benzol hinzu, stellte die Lösungen eine halbe Stunde in ein Wasserbad von 35° C und dampfte zur Trockene ein. Die Abtrennung von DHEA-2,4-dinitrophenylhydrazon erfolgte durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel-G in Chloroform-Dioxan (94 : 6 v/v). Der anhand eines Standards ermittelte Abschnitt mit DHEA-2,4-dinitrophenylhydrazon wurde mit Chloroform eluiert und das Eluat eingedampft. Die quantitative Bestimmung erfolgte nach Lösung des Rückstandes in 3 ml Chloroform im Spektralphotometer DK 2 unter Verwendung eines geeigneten Standards gemäß der Original-Vorschrift.

C. Bestimmung der Östrogene

Reinigung

Die vereinigten alkalischen Waschflüssigkeiten von A und B, welche die phenolischen Steroide enthielten, wurden

mit 5 ml Hexan-Benzol (1 : 1) gewaschen und mit 25 % Schwefelsäure auf pH 5 gebracht. Danach fügte man 5 ml gesättigte 8 % Natriumbicarbonatlösung hinzu, extrahierte dreimal mit 1o ml Äther und wusch die Ätherextrakte mit 2 x 1o ml Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurden die Lösungen zur Trockne eingedampft.

Dünnschichtchromatographie

Den Rückstand löste man in 3 x o,1 ml Benzol und übertrug die Lösungen sowie je 1o ug Östron, Östradiol und Östriol auf Kieselgel-G-Platten. Nach Entwicklung in Chloroform-Dioxan (94 : 6 v/v) wurden die anhand der Testsubstanzen festgelegten Steroidzonen jeweils mit 1o ml Methanol-Chloroform (1 : 1 v/v) eluiert und zur Trockene eingedampft.

Farbreaktion

Zum Trockenrückstand sowie zu je zwei Leer- und Testwerten mit 1 µg Östron, Östradiol oder Östriol fügte man o,25 ml 64 %ige Schwefelsäure hinzu und erhitzte 4o Minuten im siedenden Wasserbad, wobei während der ersten Minuten darauf zu achten war, daß alles in Lösung ging. Anschließend wurde 5 Minuten im Eisbad gekühlt. Dann gab man o,35 ml Eiswasser zur schwefelsauren Lösung, mischte nach 3 Minuten Kühlen gründlich durch und extrahierte nach erneutem Kühlen die gebildeten Kober-Chromogene mittels o,6 ml einer 2 %igen Lösung von rekristallisiertem p-Nitrophenol in Tetrachloräthan, indem

man beide Phasen durch 3o sec Schütteln mischte und dann 1o Minuten bei 2 ooo U/min zentrifugierte. Die untere Phase wurde vorsichtig in eine entsprechende Mikrokuvette überführt und die Absorption bei 535 mu gegen einen Reagentienleerwert gemessen.

Die Berechnung des Gehalts der Proben an Östrogenen wurde analog derjenigen des Cortisols (s.o.) durchgeführt.

III. ERGEBNISSE

Eine Zusammenstellung der Ergebnisse ist in nachstehenden Tabellen wiedergegeben, in denen außerdem Plasmanormalwerte für Cortisol und DHEA aufgeführt sind, die man an einem Kollektiv gesunder Frauen im Alter von 25 bis 45 Jahren ermittelte. Die Östrogennormalwerte wurden aus Untersuchungen von OERTEL (52) übernommen. Die angegebenen Standardabweichungen (= s) errechnete man nach der Formel von MITTENECKER (47):

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - x_m)^2}{N - 1}}$$

wobei x = der jeweilige Probenwert
x_m = der arithmetische Mittelwert der Bestimmungsserie und
N = die Anzahl der untersuchten Proben bedeutet.

Einzelwerte in γ/loo ml Plasma

DHEA		Cortisol	
klimakterischer Wert	Normalwert	klimakterischer Wert	Normalwert
11,9	45,6	13,6	8,6
9,o	53,7	22,4	11,o
11,o	62,4	11,5	14,9
9,4	75,7	28,7	8,4
15,7	8o,2	25,3	11,8
13,5	93,4	3o,8	13,4
19,7	44,8	18,9	9,3
8,3	95,3	23,3	1o,4
7,8	48,4	15,6	14,3
13,3	56,9	2o,4	11,9
7,6	88,2	26,9	13,2
15,8	9o,6	27,3	11,8
13,1	49,7	24,9	8,4
12,o	77,3	1o,2	9,8
12,4	6o,5	2o,8	12,7
8,o	58,7	26,3	1o,8
12,6	83,4	29,5	9,5
4,o	68,3	31,5	11,8
12,8	72,4	24,8	12,o
13,4	86,5	19,4	11,7
27,7	57,8	25,3	9,8
28,9	78,4	27,5	11,6
21,9	81,6	18,6	12,4
7,4	62,9	3o,4	9,7
36,5	75,9	22,6	14,5

Mittelwerte in γ/100 ml Plasma

	Klimakterium	Normal
DHEA	14,1 s = 7,9	69,9 s = 16,2
Cortisol	23,0 s = 6,4	11,3 s = 2,3
Östron	0,7	0,4 - 1,5
Östradiol	0,4	0,3 - 0,9
Östriol	0,3	0,1 - 0,7

Die Untersuchungen ergaben, daß die durchschnittliche Konzentration an sulfokonjugiertem DHEA im Plasma von Frauen mit ausgeprägten klimakterischen Beschwerden mit 14,1 µg/100 ml Plasma deutlich niedriger lag als dies für Frauen im geschlechtsreifen Alter der Fall ist, bei denen man Werte von 45 - 95 µg/100 ml Plasma erwarten darf. Unter Berücksichtigung der mittleren Streuung von s = 7,9 kann man die Plasmawerte von DHEA als signifikant erniedrigt ansehen.

Im Gegensatz dazu fand man bei dem vorliegenden Patientengut die Plasmakonzentrationen von freiem Cortisol gegenüber denen von Normalpersonen deutlich erhöht. Aufgrund der relativ geringen Anzahl von 25 untersuchten

Fällen und der großen Streuungsbreite (s = 6,4) kann jedoch hinsichtlich einer Signifikanz der Unterschiede nichts Endgültiges ausgesagt werden.

Die Bestimmung der Plasmaöstrogene ergab Werte, die der frühen und mittleren Follikelphase entsprechen.

IV. DISKUSSION

A. Allgemeine Betrachtungen in bezug auf das Klimakterium

Im Klimakterium erlebt die Frau das Ende ihrer Fortpflanzungsfähigkeit und damit den Verlust bestimmter Teilfunktionen ihrer Geschlechtlichkeit. Die tiefgreifenden hormonellen Veränderungen führen häufig infolge ihrer engen Verbindung mit dem neurovegetativen System zu einer großen Zahl subjektiver und objektiver Beschwerden, die zusammen mit der aus ihnen resultierenden psychischen Belastung das Klimakterium - ähnlich wie die Pubertät - zu einer Krisenphase ihres Lebens machen können. Viele Frauen durchleben diese Zeitspanne ohne nennenswerte Komplikationen; bei etwa zwei Drittel (81) aller Frauen im klimakterischen Alter aber manifestieren sich regelrechte klinische Krankheitsbilder, deren Entstehung hauptsächlich auf eine Dysregulation von Seiten des Vegetativums zurückzuführen ist. Angesichts des recht unterschiedlichen, individuellen Verlaufs des Klimakteriums erhebt sich die Frage, von welchen Faktoren das Auftreten und die Intensität der Beschwerden abhängig ist, beziehungsweise ob sich in der Symptomatologie der zahlreichen klimakterischen Begleiterscheinungen eine gewisse Gesetzmäßigkeit feststellen läßt. Während BICKENBACH und HESS (11) eine Abhängigkeit der klimakterischen Symptomatologie von der individuellen Konstitution verneinten, kamen WAGNER (84), STAEMMLER (73) u.a. zum gegenteiligen Ergebnis. Letztere setzten die jeweilige vegetative Reaktionslage in Beziehung zu den KRETSCHMER'schen Körpertypen: Während Frauen mit pyknisch-athletischem Körper-

bau und primär ergotrop-sympathicoton ausgerichtetem Vegetativum sich klimakterischen Umstellungen gegenüber als relativ stabil erwiesen, wurden die parasympathicotonen leptosomen Typen ungleich häufiger von schweren vegetativen und anderen Störungen heimgesucht. Aus der Tatsache, daß die meisten der von der letzten Gruppe aufgeführten Symptome wie Aufgeregtheit, Herzklopfen, Blutdruckanstieg sympathicotonen Charakter haben, folgert F. HOFF (3o), daß das Wesentliche dieser klimakterischen Störungen in vegetativen Abweichungen von der Grundkonstitution zu sehen ist. Die primär parasympathicoton eingestellten, leptosomen Frauen werden im Klimakterium zeitweilig von sympathicotonen ungeordneten, durch den Östrogenmangel hervorgerufenen Gegenregulationen geplagt, wohingegen die primär sympathicotonen, pyknisch-athletischen Frauen eher eine Hemmung ihrer ergotropen Einstellung mit parasympathicotonen hypothyreotischen Zügen aufweisen.

Das erstmalige Auftreten der klimakterischen Beschwerden erfolgt überwiegend in der Postmenopause, in einem Zeitraum also, in dem die Blutungen bereits sistieren. Dieser Erscheinung liegen folgende hormonelle Vorgänge zugrunde; schon während eines normalen Menstruationszyklus ist die Proliferationsphase infolge des relativ hohen Östrogenspiegels durch ein leichtes Überwiegen des Parasympathicus gekennzeichnet, in der Sekretionsphase dagegen kommt aufgrund der Corpus-luteum-Funktion beziehungsweise der Progesteronwirkung eine milde, aber deutliche

sympathicotone Komponente zur Wirkung (3, 13). In der Prämenopause, dem oligo- oder alutcinen Stadium, sollte demnach durch den Wegfall des gestagenen Hormons ein relatives Übergewicht des Follikelhormons, und damit des Parasympathicus, vorherrschen. Dies trifft aber nur in einem kleinen Teil der Fälle zu, bei denen dann die Tendenz zu Adipositas und Behäbigkeit zu finden ist. Im allgemeinen jedoch sinkt, da das Corpus-luteum beide Hormone produziert, nicht nur der Progesteron-, sondern auch der Follikelhormonspiegel. Durch die Verminderung beider Komponenten bleibt das relative, vegetative Gleichgewicht erhalten, so daß die Prämenopause relativ wenig neuro-vegetative Beschwerden, hingegen lokale Störungen wie Sterilität und Blutungen aufweist.

Im hypofollikulinen Stadium des Klimakteriums, der Postmenopause, ist die Östrogenproduktion so gesunken, daß sie nicht mehr zur Neubildung der Uteruschleimhaut führt. An diesem Zeitpunkt treten die Beschwerden auf, woraus sich ein deutlicher Zusammenhang mit der nachlassenden Follikelhormonproduktion ergibt. Sowohl das Versiegen der Östrogene als auch die als Folgeerscheinung auftretende massive Erhöhung der Gonadotropine, insbesondere des FSH, sind als Ursachen der klimakterischen Beschwerden angesehen worden. SELYE (68), ELERT (25) und TONUTTI (8o) waren der Meinung, daß sich im Hypophysenvorderlappen ein "Shift-Phänomen" bemerkbar mache, demzufolge bei erhöhter Gonadotropinsekretion die anderen Tropine wie das thyreotrope Hormon und das ACTH vermindert ausgeschieden würden und die entsprechenden Ausfallerschei-

nungen die Beschwerden verursachen. Dieser Ansicht widersprach aber die Tatsache, daß die FSH-Ausschüttung erst 15 - 19 Jahre nach dem Auftreten der Menopause ein Maximum erreicht (1), während sich die Beschwerden hauptsächlich in den ersten Jahren nach dem Sistieren der Menses zeigten und sich im Experiment weder durch Verabreichung großer Mengen von FSH (86) reproduzieren ließen, noch der FSH-Ausschüttung proportional waren (2).

B. Spezielle klimakterische Störungen

Nach diesen grundsätzlichen Erwägungen über das Klimakterium sei im folgenden näher auf einige Beschwerden eingegangen, die eine Beziehung zum Menopausengeschehen aufweisen. Bei der Vielfalt der klimakterischen Störungen erscheint es zweckmäßig, zwischen genitalen und extragenitalen Symptomen zu unterscheiden.

1. Genitale Symptome

a) Morphologische Veränderungen

Die Ovarien der Frau zeigen im Klimakterium frühzeitig typische morphologische Veränderungen, sie schrumpfen und verlieren schon vom 4o. Lebensjahr ab ständig an Gewicht. Parallel zu diesem Geschehen findet der Abbau der Funktionen statt. Es kommt zu Follikelpersistenzen

und damit zur Häufung anovulatorischer Zyklen. Gegen Ende der Prämenopause werden keine Rückbildungsstadien von Corpora lutea mehr gefunden, jedoch Follikel in allen Entwicklungsstadien. In der Postmenopause finden sich noch Primärfollikel, die aber infolge der verminderten Ansprechbarkeit der Ovarien auf hypophysäre Reize nicht mehr zu Graaf'schen Follikeln heranreifen. Fehlerhaftes oder unvollständiges Follikelwachstum und ein kontinuierlicher Untergang der Follikel charakterisieren diese Phase.

Am Uterus lassen sich in der Prämenopause noch keine deutlichen Rückbildungserscheinungen feststellen. Der relative Follikelhormonüberschuß kann vielmehr eine Vergrößerung, Oedemisierung und Sklerosierung des Organs und selbst die Entstehung von Myomen zur Folge haben (34). Erst in der Postmenopause bildet sich der Uterus unter fortschreitender Anämisierung, Atrophie des Muskelgewebes und Ersatz der Muskelfibrillen durch fibrilläres Bindegewebe allmählich zurück, wobei die Neigung zu Retroflexio und Retroversio auftritt. Im Laufe des Seniums schreiten diese Vorgänge weiter fort, das Organ wird derb-fibrös und altersatrophisch.

Das Endometrium corporis uteri zeigt in der Prämenopause die typischen Auswirkungen der Corpus luteum-Insuffizienz. Das Übergewicht des Follikelhormons kann zur Hyperproliferation und zum Bilde der glandulär-cystischen Schleimhyperplasie führen. Unregelmäßige, "klimakterische" Blutungen sind die Folgeerscheinungen. In der Postmeno-

pause wird das Endometrium schnell atrophisch. Die Portio vaginalis uteri bildet sich in der Postmenopause stärker zurück als das Corpus uteri. Sie wird zunehmend flacher, Muttermund und Cervix werden enger. Das Oberflächenepithel der Portio stülpt sich in den Cervicalkanal hinein im Sinne eines Entropiums, ein Involutionsvorgang, der für die primäre Lokalisation und Früherkennung des Portiocarcinoms in der Postmenopause und im Senium besondere Bedeutung hat.

Die Vagina erfährt in der Prämenopause kaum Veränderungen. Auch zur Postmenopause gehört nicht immer ein atrophisches Vaginal-Zellbild (72). Vielmehr gehen auch nach Aufhören der Menstruationsblutungen die zyklischen Veränderungen am Vaginalepithel noch einige Zeit weiter, da die für das Endometrium schon unterschwelligen Reize auf das Vaginalepithel noch ausreichend stimulierend wirken (54). Erst im späteren Verlauf der Postmenopause wird die Scheidenhaut allmählich glatter, die Columnae rugarum verschwinden, das Scheidenrohr wird enger, straffer, kürzer und zunehmend trichterförmig bis zum völligen Verschwinden der Scheidengewölbe (Kraurosis vaginae fornicis). Die Epithelschicht flacht ab. Infolge der verminderten Glykogeneinlagerung in die Epithelien kommt es zu Störungen des Scheidenmilieus und dadurch zur Begünstigung lokaler und aufsteigender bakterieller Infektionen.

b) Blutungsunregelmäßigkeiten

Die auffallendsten genitalen Störungen im Klimakterium bestehen in erster Linie aus Blutungsanomalien. Während der Prämenopause handelt es sich dabei sowohl um Veränderungen der regelrechten Menstruation als auch um das Auftreten der vom Zyklus unabhängigen Blutungen, den Metrorrhagien. In der Postmenopause kommt naturgemäß nur letztere Art der Unregelmäßigkeit in Betracht.

Bei einer Untersuchung über die Häufigkeit und Art der Zyklusstörungen in der Prämenopause fanden H. GOECKE (28) und seine Mitarbeiterin SCHAEFERS Regelstörungen in 71,5 % der Fälle, und zwar Störungen der Regelwiederkehr bei 44,7 %, Änderungen der Blutungsstärke und Dauer in 26,8 %; völlig störungsfrei verlief der Zyklus in 28,5 %. Bei diesen Frauen hörten die Periodenblutungen plötzlich, ohne vorher verändert gewesen zu sein, auf. In einigen Fällen ließ sich das abrupte Sistieren der Mensis auf vorausgegangene starke psychische Belastungen wie tragische Todesfälle in der Familie zurückführen. Generell scheint die Art des Zyklusablaufes - Zwillingsforschungen von MORETTI zufolge - erbgebunden zu sein.

Für die Metrorrhagien in der Prä- und Postmenopause kommen die verschiedensten Ursachen in Betracht. Überwiegend besteht die Blutungsquelle aus malignen Tumoren des Genitalapparates, die in der Prämenopause 25 % (GOECKE), in der Postmenopause dagegen 51,8 % (GOECKE), nach CLERK (19)

53,7 % der Metrorrhagien verursachen. Glandulärcystische Hyperplasien spielen hauptsächlich in der Prämenopause eine Rolle (26,1 %), während sie nach Sistieren der Regelblutung nur in 3,2 % der Fälle das atypische Blutungen auslösende Moment darstellen. In beiden Stadien etwa gleich häufig (18,3 bzw. 2o,1 %) wurden Polypen und Erosionen als Blutungsursachen erkannt. Auf Myome und nichthormonaktive Ovarialtumoren entfielen in der Prämenopause 12,o %, in der Postmenopause stellen sie einen wesentlich geringeren Prozentsatz dar (3,3). In seltenen Fällen waren Entzündungen, Endometriose, Varizen oder Diapedesisblutungen die primär zugrunde liegenden Erkrankungen.

Erst nach Ausschluß der genannten Blutungsquellen können Metorrhagien in den Wechseljahren als echte klimakterische, dysfunktionelle Blutungen angesehen werden, die lediglich durch die Umstellung des Endokriniums hervorgerufen werden. Nach Erhebung von KAISER und DAUME (36) machen sie schon nach einjähriger Postmenopause nur noch 7 % aller auftretenden Blutungen aus.

2. Extragenitale Störungen

a) Herz- und Kreislaufbeschwerden

Wallungen

Die häufigsten Störungen im Klimakterium stellen die Wallungen dar. Es handelt sich bei ihnen um paroxysmale,

sympathicotone Anfälle (5, 88, 84), die in ursächlichem Zusammenhang mit der Verminderung der Follikelhormonproduktion stehen und als Zeichen der beeinträchtigten Vasomotorenregulation aufgefaßt werden können. Es kommt bei diesen Anfällen zu Temperaturerhöhungen in der Haut des Kopfes, über dem Sternum und an den Armen und Händen, während sich am Rumpf, den unteren Extremitäten sowie im Rectum und in der Vagina eine leichte Temperatursenkung feststellen läßt. Offensichtlich bewirken die Wallungen am Oberkörper eine Vasodilatation, im übrigen Körper jedoch Vasoconstriction.

Die subjektiven Beschwerden bestehen in einem plötzlich auftretenden, starken allgemeinen Wärmegefühl, das durch die Vasodilatation am Kopf und im Gehirn, das heißt durch zentrale Hyperthermie, hervorgerufen und von heftigen Schweißausbrüchen begleitet wird. Unterschiedlich stark klagen die Patientinnen außerdem über Herzklopfen, Atemnot und Druckgefühlen über dem Herzen sowie über Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Kältegefühl nach Abklingen der Wallungen.

An objektiven Symptomen finden sich eine deutliche Rötung des Gesichts bis zum Haaransatz, meistens auch noch des Halses, motorische Unruhe, Tachypnoe, Pulsbeschleunigung und geringe Blutdruckerhöhung mit anschließender Senkung. Der Vorgang dauert 3o sec bis 3 min (4o).

Das erste Auftreten der Wallung fällt meist in die wärmere Jahreszeit, vor allem in den Vorfrühling und Spätsommer.

H. WAGNER (85) führt diese Erscheinung darauf zurück, daß die Außenwelt zu den genannten Zeiten erhöhte Reizwirkungen auf das Vegetativum ausübt und dadurch eine auslösende Rolle spielt.

Im Anfangsstadium sind die Wallungen relativ selten, häufen sich aber bei seelischen Belastungen und kurz vor der Menopause. In späteren Stadien des Klimakteriums vermindert sich die Zahl der Anfälle kontinuierlich, bis sie schließlich nach Eintritt einer neuen hormonellen Gleichgewichtslage völlig verschwinden.

Cyanose

Eine weitere im Klimakterium gehäuft beobachtete Störung der Hautdurchblutung ist die lokalisierte Cyanose, bei der aber der Beweis für einen kausalen Zusammenhang mit der Keimdrüseninvolution noch aussteht. WOLLHEIM und ZISSLER (9o) beschreiben zwei Häufigkeitsgipfel im Auftreten dieser Cyanose, einen während der Pubertät und einen um die Zeit der Menopause. Die Durchblutungsstörungen treten hauptsächlich an den Streckseiten der Oberarme, der Hände und der Unterschenkel in Erscheinung. Nicht selten ist damit eine allgemeine Acrocyanose verbunden. Die Beschwerden ergeben sich aus dem Umstand, daß in den subpapillären Capillarplexus bis zu 1,5 l Blut gespeichert werden können, die nicht mobilisierbar sind; so kann es bei längerem Stehen infolge der verklei-

nerten aktiven Blutmenge zu Schwindelerscheinungen und Mattigkeitsgefühlen kommen (4o). Nach dem Klimakterium wird die Acrocyanose kaum noch beobachtet (57).

Morbus Raynaud

Nach Ansicht einiger Autoren (MECHELKE und CHRISTIAN (45), RATSCHOW (57), SUNDER-PLASSMANN (76)) besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Klimakterium und dem Auftreten des Morbus Raynaud, der fast ausschließlich bei Frauen vorkommen soll und meistens in der Prämenopause beginnt. Die Keimdrüseninvolution scheint insofern verschlimmernd zu wirken, als durch diesen Vorgang die vegetative und psychische Erregbarkeit gesteigert wird.

Arteriosklerose

Eine eklatante Beziehung zum Klimakterium weisen dagegen die arteriosklerotischen Durchblutungsstörungen auf. Während man dieses Leiden bei einem Vergleich zwischen Männern und nicht-klimakterischen Frauen überwiegend bei Männern vorfindet, nimmt die Arteriosklerose bei Frauen im Klimakterium geradezu sprunghaft zu (87).

Beschwerden äußern sich im Gegensatz zu den funktionellen Kreislaufstörungen wie Wallungen, Frequenz- und Rhythmusveränderungen, die schon während der Prämenopause zu beobachten sind, erst gegen Ende des Klimakteriums, bleiben aber - Beobachtungen von B. LÜDERITZ (4o) zufolge - im allgemeinen gering. Nur bei großen körperlichen Anforderungen sollen Schmerzen in den Waden auftreten.

Blutdruckschwankungen

1. Hypertonie

Von den älteren Klinikern (EDENS (24) u.a.) wurde es für selbstverständlich gehalten, daß der Blutdruck im Zusammenhang mit dem Klimakterium ansteigt, und viele Autoren (FREY (26), SCHERF (64), WHITE (89) u.a.) sprachen von "klimakterischem Hochdruck" im Sinne einer echten, durch die Keimdrüseninvolution bedingten Hochdruckkrankheit. Untersuchungen von H. WAGNER (84) zufolge ist jedoch das Charakteristische der im Klimakterium auftretenden Blutdruckveränderungen nicht ein kontinuierlicher Hochdruck, sondern vielmehr die Blutdrucklabilität, so daß es angezeigt erscheint, unter "klimakterischem Hochdruck" eine paroxysmale Hypertonie zu verstehen.

Die unmittelbare Ursache dafür, daß sich die labile Hypertonie im Klimakterium manifestiert, läßt sich wohl kaum im Erlöschen der Ovarialfunktion sehen, da bisher

überzeugende Beweise fehlen, daß die Hochdruckkrankheit von primären endokrinen Störungen ausgehen kann. Vielmehr ist es naheliegend, die gleichen pathogenetisch wirksamen Faktoren anzunehmen, die den gesamten übrigen klimakterischen Symptomenkomplex bedingen: der Wegfall des parasympathicoton wirkenden Follikelhormons verändert die Reaktionslage der vegetativen hypothalamischen Zentren im Sinne einer erhöhten Erregung mit Sympathicotonus, so daß die dominierenden kausalen Faktoren der labilen Hypertonie in dem cortical-hypothalamisch-hypophysären Bereich zu suchen sein dürften.

Im allgemeinen klingen diese Blutdruckbeschwerden mit dem Ende des Klimakteriums ab.

2. Hypotonie

Obwohl die paroxysmale Hypertonie die häufiger vorkommende Form der Beschwerden von seiten des Blutdrucks ist, finden sich im Klimakterium auch vermehrt hypotone Regulationsstörungen (66). Die immer wiederkehrenden Beschwerden dieser Frauen sind Schwindel, Übelkeit, Herzklopfen, Flimmern vor den Augen. Oft haben diese Frauen auch ein vermehrtes Schlafbedürfnis und sind schnell ermüdet.

Kardial bedingte Störungen

Im Zusammenhang mit gefäßbedingten Störungen ergeben sich Beschwerden von seiten des Herzens, wobei einerseits Frequenzänderungen entsprechend dem Blutdruckverhalten in Erscheinung treten (71), andererseits im Verein mit anderweitigen arteriosklerotischen Symptomen eine coronare Minderdurchblutung im Vordergrund steht (49).

b) Stoffwechselstörungen

Diabetes mellitus

Aus einer großen Zahl von Tierversuchen geht hervor, daß die Östrogene den Blutzucker senken, die Glykosurie vermindern und die Entstehung des experimentellen Diabetes hemmen können. Man nimmt an, daß sie eine funktionelle Anpassungshypertrophie der Langerhans'schen Inseln, eine Verstärkung der Insulinwirkung im Stoffwechsel und eine Hemmung der Hypophyse, insbesondere des somatotropen Hormons bewirken (32, 16), welches die ß-Zellen des Pankreas zu stimulieren scheint.

Auch beim Menschen berichten einige Autoren (9, 38) über eine deutlich blutzuckersenkende Wirkung natürlicher Östrogene, während bestimmte synthetische östrogen wirksame Substanzen, wie sie in Ovulationshemmern zur Anwendung gelangen, eine diabetische Stoffwechsellage bedingen

können (HEINEN u. RINDT (59)). Nach SURANYI et al. (77) wird beim Menschen durch Östradiol in mittlerer Dosierung der normale Blutzuckerspiegel um etwa 2o % gesenkt, wobei die Senkung um so stärker sein soll, je höher der Ausgangswert liegt.

Möglicherweise auf diese Östrogenwirkung zurückzuführen ist die Tatsache, daß bei Frauen im Klimakterium der Diabetes in erhöhtem Maße zur Manifestation gelangt, und zwar in deutlich höherem Grade als bei gleichaltrigen Männern. Nach F. HOFF (3o) handelt es sich bei dem nach dem Klimakterium zum Ausbruch gelangenden Diabetes um einen sogenannten Gegenregulationsdiabetes, der im wesentlichen auf einer Aktivierung des Hypophysen-Nebennierensystems beruhen soll, während im Pankreas noch eine relativ erhebliche Menge Insulin gebildet wird. Somit wäre auch der klimakterische Diabetes eine Folgeerscheinung des hypophysären Umstellungsprozesses. Für diese Annahme sprechen die therapeutischen Erfolge, die man durch Zufuhr von Follikelhormon bei klimakterischem Diabetes erzielt hat (6).

Adipositas

Aus statistischen und klinischen Erfahrungen geht hervor, daß sich die Fettleibigkeit bei Frauen im Alter zwischen 4o und 5o Jahren wesentlich stärker ausgeprägt zeigt als bei Männern gleichen Alters. Zwar besteht kein unmittel-

barer Zusammenhang zwischen den Hormonveränderungen und der Entstehung einer Fettsucht, doch scheint einer durch den Follikelhormonausfall veränderten diencephalen Steuerung des Nahrungs- und Bewegungsdranges sowie emotionellen Verstimmungen, die sich im Essen auswirken, eine begünstigende Wirkung zuzukommen. Im übrigen ist auch die klimakterische Fettsucht weitgehend von der primären Konstitution und von der Erbanlage abhängig. Meistens werden im Anschluß an das Klimakterium nur diejenigen Frauen adipös, die auch in früheren Lebensphasen, zum Beispiel in der Pubertät und nach Geburten, die Anlage zum Fettansatz verrieten. Oft läßt sich feststellen, daß Frauen mit klimakterischer Fettsucht Mütter hatten, die in der gleichen Lebensphase zu Adipositas neigten. Zudem zeigt sich bei diesen Frauen eine erhöhte Disposition zur Arteriosklerose und Diabetes.

Osteoporose

Außer auf rheumatische und andere entzündliche Gelenkerkrankungen im Klimakterium sei gesondert auf das Auftreten einer Osteoporose hingewiesen. Vielfach werden unbestimmte, zur Zeit des Klimakteriums auftretende Schmerzen im Knochensystem irrtümlich als Rheumatismus bezeichnet, die jedoch in Wahrheit auf Osteoporose beruhen. Eine Korrelation zwischen der klimakterischen Osteoporose und dem Ausfall der Keimdrüsen ist unbestreitbar (2). Außer der herabgesetzten Östrogenwirkung spielt

auch die Verminderung der Androgene bei dem Auftreten der Osteoporose eine wesentliche Rolle (83). Die beiden anabolen Hormone bewirken den Aufbau der Knochenmatrix, eine Stimulierung der Osteoblasten mit Hyalinisierung und Einlagerung von Calcium, Phosphor und Stickstoff in Knochengrundsubstanz, wobei die Östrogene überwiegend die Calciumretention verursachen. Durch die Herabsetzung der Hormonkonzentrationen während der Keimdrüseninvolution kommt es zu einer Verminderung der Osteoblastenaktivität und damit der Neubildung von Knochensubstanz. Da die Osteoklastentätigkeit gleichbleibt, resultiert eine fortschreitende Knochenresorption mit Entkalkung, die sich in den Krankheitsbildern der Arthrosis deformans (46) und der Osteoporose manifestieren. Die Eiweiß- und Mineralstoffwechselstörung soll außerdem durch eine relative Zunahme der katabolischen Glucocorticoide und eine Stimulierung des Hypophysenvorderlappens im Klimakterium zustande kommen, wodurch das hormonelle Gleichgewicht zugunsten der katabolen Hormone verschoben ist (83).

Typische Symptome der Osteoporose sind neuralgische Periostschmerzen der überanstrengten Knochen sowie Spontanfrakturen. Bevorzugt befallen wird die Wirbelsäule (85 %), dann folgen die Rippen (7o %), die oberen Extremitäten (5o %), die Scham- und Sitzbeine (38 %) und die Beckenknochen (31 %).

c) Veränderungen endokriner Organe

Schilddrüsenveränderungen

Da das Hypophysen-Zwischenhirnsystem nicht nur mit den Ovarien, sondern auch mit der Schilddrüse einen Funktionskreis bildet, ist es naheliegend anzunehmen, daß hormonelle Veränderungen in einem Regulationskreis Auswirkungen auf den anderen zur Folge haben. Besonders deutlich tritt dieser Zusammenhang in der Pubertät, vor der Menstruation, während der Schwangerschaft und im Klimakterium zutage, Zeiten, in denen es aufgrund tiefergreifender hormoneller Umstellungen oftmals zu Funktionsentgleisungen der Schilddrüse kommt. Im Klimakterium treten sowohl Hyperthyreosen als auch Myxödeme gehäuft auf. Die Richtung der Funktionsstörung im Sinne einer Über- oder Unterfunktion steht offenbar wiederum im Zusammenhang mit der Gesamtkonstitution der Frau. Die leptosomen parasympathicotonen Konstitutionstypen zeigen eine Affinität zur thyreotoxischen Entwicklung mit den charakteristischen Symptomen der Gewichtsabnahme, Tachykardie, der Oberlidreaktion und des Tremors, während der pyknische Habitus eher zu der hypothyreotischen Funktionsstörung neigt, die sich in gedunsenem Aussehen, Gewichtszunahme, allgemeiner Reaktionsverlangsamung und depressiver Verstimmung äußert.

Im Tierversuch fand man eine Verminderung der Bildung von somatotropem und thyreotropem Hormon nach Zufuhr von Östrogenen (41). Auf die gleiche Wirkung der Östrogene

weist in umgekehrter Richtung die häufige Überfunktion der Schilddrüse nach Kastration bei Frauen und die deutliche Besserung dieser Zustände nach Zufuhr von Follikelhormon (5, 8). Offensichtlich entfällt mit der Keimdrüseninvolution eine hemmende Wirkung der Östrogene auf die Hypophyse, so daß es zu vermehrter Ausschüttung von thyreotropem Hormon kommen kann. Außerdem hat man in Gewebehomogenaten festgestellt, daß Östrogene eine Herabsetzung der biologischen Gewebsatmung bewirken (27), wobei es sich um einen rein peripheren Antagonismus von Follikelhormon und Thyroxin handeln soll. Der Ausfall der Östrogene hätte somit außer einem zentralen auch noch einen peripheren hyperthyreotischen Effekt zur Folge.

Für das Auftreten hypothyreotischer Entgleisungen scheint mehr die Umstellung des gesamten Vegetativums pyknischer Frauen in Richtung einer generellen Dämpfung ihrer ergotrop-sympathicotonen Reaktionslage im Vordergrund zu stehen. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet stehen noch aus.

Veränderungen der Nebennierenrindenfunktion

Die Nebennierenrinden stellen neben Ovarien und Schilddrüse das dritte wesentliche Organ in dem von Hypophyse und Zwischenhirn beeinflußten endokrinen Regulationskreis dar. Man unterscheidet drei verschiedene Zonen, die man jeweils als Hauptproduktionsstätte der drei Gruppen von

NNR-Hormonen ansieht: in der äußeren Zona glomerulosa werden überwiegend die Mineralcorticoide gebildet, die mittlere Zona fasciculata gilt als Produktionsort der Glucocorticoide, insbesondere des Cortisols; die Androgene entstammen der inneren Zona reticularis. Während die Produktion der Mineralcorticoide mehr von den durch Veränderungen der extracellulären Flüssigkeitsräumen bedingten Impulsen des Hypothalamus bestimmt wird, unterliegt die Bildung der Glucocorticoide und Androgene unmittelbar dem in der Hypophyse gebildeten adrenocorticotropen Hormon (ACTH), dessen Ausschüttung wiederum vornehmlich durch einen hohen Cortisolspiegel gehemmt wird.

Bei der Vielzahl der klimakterischen Symptome, die teilweise - wie zum Beispiel die Osteoporose - einen Zusammenhang mit einer veränderten NNR-Funktion erkennen lassen, war es interessant, die Auswirkungen des Klimakteriums auf die NNR anhand von NNR-Steroiden wie DHEA und Cortisol zu umreißen.

BARTH et al. (7) vertreten die Ansicht, daß die NNR-Funktion bei gesunden Frauen im Klimakterium nicht von der Norm abweicht. Sie fanden weder einen Einfluß auf die 17-Keto- noch auf die 17-Hydroxycorticoidausscheidung, lediglich bei beiden Geschlechtern eine kontinuierliche Abnahme der Steroidausscheidung nach dem 3o. Lebensjahr. Für einen Zusammenhang zwischen Östrogenen und NNR-Funktion im Sinne einer Hemmung spricht dagegen die Tatsache, daß insbesondere bei jüngeren Frauen nach Kastra-

tion häufig eine vielfach als kompensatorisch aufgefaßte Hyperplasie der NNR gefunden wird (75), die in vielen Fällen völlige Beschwerdefreiheit bewirkt. Je später jedoch die Kastration erfolgt, um so mehr ist mit den Symptomen der spontanen Postmenopause zu rechnen, so daß das Alter der NNR eine Rolle in ihrer Funktionsmöglichkeit zu spielen scheint. MARANON (42) u.a. kamen zu dem Ergebnis, daß die NNR im Klimakterium hypertrophiert, und zwar besonders die Zona fasciculata (STIEVE (75)), in die eine vermehrte Lipoideinlagerung stattfindet. BIANCHI u. Mitarb. (1o) fanden eine vermehrte DHEA-Ausscheidung, die jedoch experimentell bislang nicht bestätigt wurde.

An dieser Stelle seien einige grundsätzliche Betrachtungen hinsichtlich der Aussagekraft derartiger Bestimmungen von Steroiden im Urin angestellt. Im Gesamtgeschehen des Steroidstoffwechsels erhellt die Bestimmung der Ausscheidung bestimmter Steroide oder Steroidgruppen lediglich einen kleinen Teil der tatsächlichen Verhältnisse, so daß nur sehr bedingt Rückschlüsse auf die Dynamik zulässig sind. Bei nicht gerade extremer Veränderung der Sekretion kann die Ausscheidung durchaus unverändert bleiben und umgekehrt, wenn man - abgesehen von methodischen Gegebenheiten- folgende Punkte berücksichtigt: einmal kann die periphere Utilisation verändert sein, wobei zwischen Abbau und Umbau zu neuen funktionellen Steroiden zu unterscheiden ist. Zum anderen muß ein renaler Faktor berücksichtigt werden, da, wie jüngste Untersuchungen gezeigt haben

(61), die Niere nicht ausschließlich der Ausscheidung dient, sondern auch am Metabolismus verschiedener Steroide, insbesondere an dem des DHEA, Anteil hat. Dieser Faktor verdient gerade im klimakterischen Geschehen Beachtung, da man hier eine Veränderung der anabolen Aktivitäten verschiedener Steroide im Nierengewebe annehmen könnte.

In Fortsetzung der Untersuchungen über Morphologie und Ausscheidung von Steroiden wurden in der vorliegenden Arbeit Bestimmungen von Steroidplasmaspiegeln durchgeführt. Bei einem Patientengut mit ausgeprägten klimakterischen Beschwerden vegetativer Art waren die Plasmaspiegel für freies Cortisol erhöht, für DHEA dagegen erniedrigt. Eine generelle Über- oder Unterfunktion der NNR läßt sich aus diesen Ergebnissen nicht ableiten, jedoch zeichnet sich ein Zusammenhang ab zwischen der NNR-Funktion im Sinne einer begrenzten Steigerung und einer allgemeinen, durch klimakterische Umstellungen bedingten erhöhten sympathicotonen Reaktionsweise. Der erhöhte Cortisolspiegel stände infolge der gluconeogenetischen Wirkung des Cortisols in Übereinstimmung mit dem Befund einer Manifestation, Entstehung beziehungsweise Verschlechterung des Diabetes mellitus im Klimakterium (F. HOFF (3o)). Da Cortisol in höheren Dosen bei entsprechender Disposition die Entstehung eines Hochdruckes fördern kann, ist die Mitbeteiligung des erhöhten Cortisolspiegels an der Ausprägung der paroxysmalen Hypertonie wahrscheinlich (WAGNER (84)). K.O. VORLAENDER (83) sieht in der Zunahme der katabolischen Glucosteroide, das heißt hauptsächlich des Cortisols, einen wesentlichen Grund für die Entstehung der Osteoporose.

Für die Senkung des DHEA-Spiegels bietet sich folgende Frklärung an: Da DHEA als eine in der NNR gebildete neutrale Vorstufe sowohl der Östrogene als auch von Androgenen angesehen werden kann, die infolge der Keimdrüseninvolution beide eine Verminderung erfahren (VORLAENDER (83)), wäre es denkbar, daß aufgrund des verringerten peripheren Bedarfs eine Einschränkung der DHEA-Produktion erfolgt. Auch eine gestörte Reabsorbierung in der Niere (62) ist möglich, ebenso eine erhöhte Ausscheidung durch die Haut (53). Dieser Umstand gewinnt Bedeutung, wenn man an eine eventuelle Abhängigkeit des Behaarungstypes von Androgenen annimmt.

Der aus den verschiedenen Faktoren resultierende Mangel an DHEA hat nicht nur Auswirkungen auf die Hormonproduktion, sondern auch direkte Folgen für einige andere Stoffwechselvorgänge. Untersuchungen von MARKS u. BANKS (43) zufolge ist DHEA in vitro ein ausschlaggebender Inhibitor der Glucose-6-phosphatdehydrogenase, die das erste und "rate-limiting" Enzym des Pentosezyklus darstellt. Die Bedeutung des Pentosezyklus liegt außer in der Bildung von Ribose und Desoxyribose hauptsächlich in der Reduktion von Nikotinamidadenindinukleotidphosphat (NADP), welches in reduziertem Zustand als Wasserstoffdonator für die Synthesen der Fettsäuren, Phospholipide und anderer Lipoide (14) vonnöten ist. Auch der Abbau von Cholesterin zu Pregnenolon (29) ist an die Anwesenheit von NADPH gebunden. Ferner bewirkt ein Überfluß von NADPH die Reduktion der Disulfidbrücken im Insulinmolekül, was zur Inaktivierung des Insulins führt.

Ein ähnlicher Mechanismus bewirkt die Funktionshemmung der Gammaglobuline (18).

SONKA et al. (7o) zufolge kann ein geringer, aber langdauernder Mangel an DHEA eine im Rahmen des Pentosezyklus gesteigerte Produktion von NADPH bewirken, die zur Entstehung einiger ernster Erkrankungen beiträgt. So halten SONKA et al. es für möglich, daß Fettsucht, auf Insulin wenig ansprechender Diabetes, vorzeitige Arteriosklerose sowie die Tendenz zu Thrombosen und manche Formen von Hypertension auf einen gemeinsamen pathogenetischen Faktor - den DHEA-Mangel, beziehungsweise den daraus resultierenden Überschuß von NADPH -zurückgeführt werden können.

In der Biosynthese der Steroide ist aufgrund der Stimulation einiger Enzyme bei vermehrt auftretendem NADPH, zum Beispiel der Hydroxylasen, eine Verschiebung des Hormongleichgewichts zugunsten des Cortisols bei gleichzeitiger Östrogen- und Androgenverminderung denkbar.

Die Erhöhung des Cortisol- und die Verringerung des DHEA-Spiegels läßt annehmen, daß auch eine morphologische Veränderung der NNR im Sinne einer Verbreiterung der Zona fasciculata und relativer Abnahme der Zona reticularis unter bestimmter Tendenz der klimakterischen Gesamtumstellung in Richtung eines erhöhten Sympathicotonus möglich ist. Als Ursachen kommen mehrere Faktoren in Betracht: Zunächst ist ein lokaler Effekt von seiten der NNR für ihre Dysfunktion in Erwägung zu ziehen. Es

ist nicht ausgeschlossen, daß im Klimakterium auch in der NNR ein allmählich fortschreitender Alterungsprozess beginnt, der anfangs hauptsächlich die in unmittelbarer Beziehung zur Sexualhormonproduktion stehenden Zona reticularis betrifft. In der Erfahrung, daß bei jungen Kastratinnen die NNR in der Lage ist, die östrogenen Ausfallserscheinungen weitgehend zu kompensieren, während dies bei älteren Frauen nicht mehr möglich ist (34, 75), könnte eine Bestätigung dieser Vermutung gesehen werden. Von einer im Senium auftretenden allgemeinen "Adrenopause" sprechen WENNER u. HAUSER (88) sowie DICZFALUSY (2o).

Für die Erhöhung der Plasmakonzentration von freiem Cortisol kommt zum Teil wohl die direkte Auswirkung des Östrogenmangels in Betracht. Nach neueren Untersuchungen von SLAUNWHITE u. SANDBERG (69) fördert ein hoher Östrogenspiegel im Blut die Bindung von Corticosteroiden - hauptsächlich des Cortisols - an ein Trägerprotein (Transcortin), so daß dieses in eine unwirksame Form übergeführt wird. Eine Verminderung des Östrogenspiegels bewirkt demzufolge eine verminderte Transcortin-Cortisol-Kopplung, was zwar nicht unbedingt eine absolute Erhöhung des freien, nichtproteingebundenen Cortisols zur Folge haben muß: Jedoch wird zumindest ein relatives Überwirken der wirksamen Form des Cortisols resultieren. Auch eine Beeinflussung der Cortisolproduktion oder -ausschüttung durch Östrogene im Sinne einer Hemmung - die im Klimakterium wegfällt - wäre zu erwägen, da zum Beispiel ein Morbus Addison durch Östrogengaben exacerbiert

werden kann (74). Ein möglicher peripherer Antagonismus zwischen dem anabolen Follikelhormon und DHEA einerseits und dem katabolen Cortisol andererseits würde durch Verringerung des Östrogens und DHEAs zugunsten des Cortisols verschoben, wie es bei den Vorgängen der Osteoporose offensichtlich der Fall ist. Veränderungen in der Cortisolausscheidung durch die Niere sind ebenfalls in Erwägung zu ziehen.

Eine wesentliche Ursache des erhöhten Cortisolspiegels ist sicher in der vermehrten Ausschüttung von ACTH zu sehen, die auf eine generelle Stimulierung des Hypophysenvorderlappens infolge der endokrinen klimakterischen Umstellung zurückgeht (F. HOFF, H. WAGNER, WENNER u. HAUSER u.a.). Daneben gilt es zu berücksichtigen, daß auch die Gonadotropine Einfluß auf die Funktion der NNR haben können (BÜHNER et al. (15), EBERSOHL et al. (23), RINDT u. OERTEL (63)).

Die gefundene Östrogenkonzentrationen bewegten sich an der unteren Grenze der Norm. Sie repräsentieren Durchschnittswerte, die durch das Auftreten noch normaler bis geringfügig erhöhter Werte der alutealen Phase im Präklimakterium und bereits deutlich gesenkter Konzentrationen in der postklimakterischen hypofollikulinen Phase zustande kommen. Sie entsprechen den üblichen Befunden.

Zusammenfassend kann man aus den vorliegenden Ergebnissen auf eine Dysfunktion des NNR-System schließen. Eine ein-

deutige Über- oder Unterfunktion ist jedoch nicht festzustellen, zumal in unserer Untersuchung weder auf Probleme der Konjugation im allgemeinen noch auf eine Abhängigkeit der Biosynthese adrenaler Steroide vom Konjugationsgeschehen im besonderen eingegangen wurde.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An einem Patientengut von Frauen, die unter ausgesprochenen klimakterischen Beschwerden zu leiden hatten, wurden DHEA, Cortisol und Östrogene als Indikatoren einer möglichen NNR-Veränderung im Klimakterium untersucht. Die Ergebnisse, die eine Verminderung des sulfo-konjugierten Dehydroepiandrosterons sowie Erhöhung von freiem Cortisol im Plasma, des weiteren eine Verringerung des Östrogenspiegels erbrachten, wurden im Sinne einer Dysfunktion der Nebenniere interpretiert und im Zusammenhang mit der vorliegenden Literatur über klimakterische Symptomatik diskutiert.

VI. LITERATUR

1. ALBERT, A., R.V. RANDALL, R.A. SMITH and C.E. JOHNSON : In: Hormones and the Aging Process, p. 49. New York: Academic Press 1956.

2. ALBRIGHT, F. : Studies on ovarian dysfunction; menopause. Endocrinology 2o, 24 - 39 (1936).

3. ARTNER, J. : Die rhythmischen Schwankungen im vegetativen System im Verlauf des Cyclus. Z. Geburtsh. u. Frauenheilk. 14, 677 - 687 (1954).

4. BADER, C.W. u. H.J. LAMBERTZ : Hormonkristallbehandlung im Klimakterium. Z. Geburtsh. und Frauenheilk. 1o, 67 - 83 (195o).

5. BAHNER, F. : Endokrinium und Stoffwechselstörung im Klimakterium. Der Internist, 7. Jg. H. 7, S. 315 - 321 (1966).

6. BARTELHEIMER, H. : Hypophysenvorderlappen und Diabetes. Klin.Wschr. 18, 647 - 651 (1939).

7. BARTH, R., A. LINDNER u. A. RIONDEL : zit. nach (5).

8. BECKERS, C. et M. de Visscher : Influence de l'ovariectomie et du benzoate d'oestradiol sur la secretion thyroidenne de la lapine; etudiee au moyen du radioiode. Ann. Endocr. (Paris) 17, 127 - 132 (1956).

9. BERIC, B. u. B. KARANFILSKI : Die Wirkung des Östradiols auf den Blutzuckerspiegel und auf die Kurve der alimentär hervorgerufenen Hyperglykämie. Gynaecolog. (Basel) 143, 4oo - 4o9 (1957).

1o. BIANCHI, F. : zit. nach (88).

11. BICKENBACH, W. u. M. HESS : Über das Klimakterium und die Behandlung klimakterischer Beschwerden. Dtsch.med.Wschr. 74, 876 - 88o (1949).

12. BIGGART, J.H. : Hypophysis of human castrate. Bull. Johns Hopk. Hosp. 54, 157 - 164 (1934).

13. BIRKMEYER, W. u. W. WINKLER : Klinik und Therapie der vegetativen Funktionsstörung. Wien: Springer 1951.

14. BLOOMFIELD, D.K. u. K. BLOCH : The formation of 9-insaturated fatty acids. J. biol. Chem. 235, 337 (196o).

15. BÜHNER, P., RINDT, W. u. G. OERTEL : Wirkung von Gonadotropinen auf die NNR I. Endokrin. 51, 3o3 (1967).

16. BURROWS, H. : Biological action of sex hormones. London: Cambridge Univ.Press 1949.

17. BUTTENBERG, D. : Gelbkörper-Hormontherapie. Med.-wiss.Veröffentl.; Berlin: Blaschker-Verlag 1966.

18. CALLAGHAN, P. u. N.H. MARTIN : Optical rotatory dispersion and the conformation of human -Globulin. Biochem.J. 87, 225 (1963)

19. CLERC, J.L. : Genitalblutungen nach der Menopause. Gynaec. (Basel) 134, 193 - 2o7 (1952).

2o. DICZFALUSY, E.u. Ch. LAURITZEN : Östrogene beim Menschen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.

21. DORFMAN, R.I. : Symposium on hormones and cancer therapy; metabolism of androgens, estrogens and corticoids. Amer. J. Med. 21, 679 (1956).

22. DORFMAN, R.I. and F. UNGAR : Metabolism of steroid hormnes. Minneapolis: Borgess Pupl. 1953.

23. EBERSOHL, C., W. RINDT u. G. OERTEL : Wirkung von Gonadotropinen auf die NNR II. Endokrin. 52, 63 (1967).

24. EDENS, E. : Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Springer 1929.

25. ELERT, R. : Zur Genese der Notstandsamenorrhoe. Z. Geburtsh. und Frauenheilk. 12, 193 - 2o4 (1952).

26. FREY, W. : Die Herz- und Gefäßkrankheiten. Berlin 1936.

27. GUIDREY, M.A., A. SEGALOFF and A.M. ALTSCHUL : Effect of estradiol, some of its esters and estrone on respiration of tissue homogenates. Endocrinol. 5o, 29 - 36 (1952).

28. GOECKE, H. : Die Klinik des Klimakteriums. Arch. Gyn. 193, 33 - 49 (1959).

29. HALKERSTON, I.D.K., J. EICHHORN u. O. HECHTER : TPNH Requirement for cholesterol side chain cleavage in adrenal cortex. Arch.Bioch. 85, 287 (196o).

3o. HOFF, F. : Klimakterium und innere Medizin. Arch. Gyn. 193, 12 - 31 (1959).

31. HOFF, H. u. G. BERNER : Paracelsus Beihefte X. Kärntner Ärztetagung 1958.

32. HOFFMANN, F. : Sexualhormontherapie in der Gynäkologie. Leipzig: J.A. Barth 1959.

33. HOHLWEG, W. : In: Seitz-Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes. Wien: Urban u. Schwarzenberg 1962.

34. HÖRMANN, G. u. W. KLOSS : Das Klimakterium in der Sicht des Gynäkologen. Der Internist 7. Jg. H. 7, S. 321 - 327 (1966).

35. JUNKMANN, K. u. W. HOHLWEG : Die hormonal-nervöse Regulation der Funktion des Hypophysenvorderlappens. Klin.Wschr. 11, 321 - 323 (1932).

36. KAISER, R. u. E. DAUME : zit. nach (5).

37. KLOPPER, A., E.A. MICHIE and J.B. BROWN : Method for determination of urinary pregnandiol. J. Endocr. 12, 2o9 - 219 (1955).

38. KOCSAR, L. u. L. KESZTYUS : Einfluß von Östrogenen auf die Blutzuckerkonzentration. Z. Vitamin-, Hormon- und Fermentforsch. 4, 228 - 236 (1951).

39. LEWIN, H.U., W. SPIEGELHOFF : Die Cyclushormone des Weibes. Beil.Z.Geburtsh. u. Gynäk. 134 Stuttgart: Ferdinand Enke 1951.

4o. LÜDERITZ, B. : Kreislaufstörungen und Beschwerden im Klimakterium. Der Internist 7. Jg. H. 7, 342 - 348, 1966.

41. MALTEZ, C.A. : Azione somatotropa ipofizaria della follicolina. Nota preliminare. Arch. de Vecchi Anat. pat. 15, 319 - 324 (195o).

42. MARANON, O. : L'age critique. Paris: Alcan 1934.

43. MARKS, P.A. : Glucose-6-P-dehydrogenase stability, activation and inactivation. Sympos. Quant.Biol. 26, 343 (1961).

44. MARTIUS, H. : Lehrbuch der Gynäkologie. 7. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1962.

45. MECHELKE, K. u. P. CHRISTIAN : Vegetative Herz- und Kreislaufstörungen. In: Handb.d.Inn. Med. 4. Aufl. Bd. IX/4, 7o9 - 924; Springer 196o.

46. MENGE, C. : zit. nach (3o)

47. MITTENECKER, E. : In: Planung und statistische Auswertung von Experimenten. Verlag F. Denticke, Wien (1952).

48. MORETTI, I. : Caratteri patologici concordanti in due gemelle monovulari. Folia hered. path. 2, 223 - 234 (1953).

49. MÖRL, H. : Über den Myocardinfarkt. Virchow. Arch. Path. Anat. 337, 383 - 394 (1964).

5o. OERTEL, G.W. : Chemische Bestimmung von Steroiden im menschlichen Plasma. 1. Aufl. Springer Verlag Berlin (1962).

51. OERTEL, G.W., L. TREIBER u. W. RINDT : Direct Aromatization of C 19-Steroid Sulphates. Experentia 23, 97 (1967).

52. OERTEL, G.W., C.D. WEST and K. EIK-NES : Isolation and identification of estrone, estradiol and estriol in human pregnancy plasma. J. Clin. Endocr. 19, 1619 (1959).

53. OERTEL, G.W. u. L. TREIBER : Metabolisme and Excretion of C 19-Steroids by Human Skin. Europ. J. Biochem. Im Druck.

54. PAPANICOLAOU, G.N. : The Existence of a Postmenopause Rhythm in Women, as Indicated by the Study of Vaginal Smears.
Anat. Rect. 64, 71 (1933).

55. PORTER, C.C. and R.H. SILBER : Quantitative color reaction for cortisone and related 17, 21-dihydroxy-2o-ketosteroids.
J. biol. Chem. 185, 2o1 - 2o7 (195o).

56. PRYOR, H.B. and R.T. SMITH : Physical strength of adolescent girls.
J. of Pedi. 14, 61o - 617 (1939).

57. RATSCHOW, M. : Die peripheren Durchblutungsstörungen.
Dresden und Leipzig 1953.

58. REIFENSTEIN jr., E.C. : Die Endokrinologie des alternden Menschen.
5. Symp. f. Endokr. S. 161. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer (1958).

59. RINDT, W. u. G. HEINEN : Publikation in Vorbereitung.

6o. RINDT, W., G.W. OERTEL u. R. GANDAR : In vivo und in vitro Untersuchungen bei einem Fall von testikulärer Feminisierung.
Sixth World Congress on Fertility and Sterility. Tel Aviv 1968.

61. RINDT, W. u. G.W. OERTEL : Indirekte Nierenperfusion mit DHEA und seinen Konjugaten beim Meerschweinchen.
Acta endocr. (Kbh.) 55, 656 (1967).

62. RINDT, W. u. G.W. OERTEL : In Vorbereitung.

63. RINDT, W. u. G.W. OERTEL : Einfluß von Gonadotropinen auf adrenoide Steroide. 13. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinologie. Würzburg 1967.

64. SCHERF, D. : Über das Elektrokardiogramm bei Störungen der Ovarialtätigkeit. Klin.Wschr. 17, 44 - 47 (1938).

65. SCHEYER, H.E. : Körperbaustudien an 3oo Wöchnerinnen der Kölner Univ.-Frauenklinik. Z. Geburtsh. u. Frauenheilk. 1o2, 579 (1932).

66. SCHMIDT-VOIGT, J. : Kreislaufstörung in der ärztlichen Praxis. Aulendorf 195o.

67. SCHULZ, F.H. u. G. KNOBLOCH : Menstruation und innere Medizin. Leipzig: Georg Thieme 1954.

68. SELYE, H. : Textbook of Endocrinology. 2. Aufl. Montreal 195o.

69. SLAUNWHITE, W.R. jr. and A.A. SANDBERG : Transcortin: A corticoid-binding protein of plasma. J. clin. Invest. 38, 384 - 391 (1959).

7o. SONKA, J., I. GREGOROVA, M. JWANEK, F. KÖLBEL u. Z. MATYS : Defekt des Dehydroepiandrosteron - Ein neues Syndrom? Endokrin. 47, H. 3/4, 152 - 159, 1965.

71. SPANG, K. : Rhythmusstörungen des Herzens. Stuttgart: Georg Thieme 1957.

72. SMOLKA, H. u. H.-J. SOOST : Grundriß und Atlas der gynäkologischen Cytodiagnostik. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1965.

73. STAEMMLER, H.-J. : Die gestörte Regelung der Ovarialfunktion. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964.

74. STANGE, H.H. : zit. nach (2o).

75. STIEVE, H. : Der Ovarialcyclus vom Standpunkt der vergleichenden Anatomie. D. Naturwissensch. 37, 33 - 38 (195o).

76. SUNDER-PLASSMANN, P., H.J. HILLENBRAND u. A. SCHÖRHOLZ : Unsere Erfahrungen in der Behandlung von Durchblutungsschäden. Münch.med.Wschr. 96, 1 - 4 (1954).

77. SURANYI, S., E. ANDRASSY u. F. STARK : Der Einfluß der Sexualsteroide auf den Blutzuckerspiegel des Menschen. Z. Geburtsh. u. Frauenheilk. 144, 69 - 75 (1955).

78. TIETZE, K. u. R. GRÜTZNER : Studien zur Ovarialfunktion und ihren Störungen an eineiigen Zwillingen. Zbl. f. Gynäk. 61, 1467 - 1477 (1937).

79. TREIBER, L., W. RINDT u. G.W. OERTEL : Zur Bestimmung von Ketosteroiden mit 2,4-dinitrophenylhydrazin. II. Mittl. Anwendung der Methode bei Plasmaanalysen. Z. klin. Chem. 5, 1o2 (1967).

8o. TONUTTI, E. : Zur Histophysiologie der Nebennierenrinde. Helvet. physiol. et pharm. acta 1, c 27 - c 28 (1943).

81. UFER, J. : Hormontherapie in der Frauenheilkunde. 3. Aufl. Berlin: Walter de Gruyter u.Co. 1966.

82. v. VERSCHUER, O. : Wirksame Faktoren im Leben des Menschen. Beobachtungen an ein- und zweieiigen Zwillingen durch 25 Jahre. Wiesbaden: Franz Steiner 1954.

83. VORLAENDER, K.O. : Rheumatische Erscheinungen im Klimakterium. Der Internist 7. Jg. H. 7, 35o - 355 (1966).

84. WAGNER, H. : Die paroxysmale Hypertonie im Klimakterium - ein endokrinologisches Problem? Arch. Gyn. 193, 85 - 9o (1959).

85. WAGNER, H. : Das Klimakterium der Frau. Stuttgart: G. Thieme 1955.

86. WALTER, R.I. : Male Hormone in Treatment of Menopause. Amer. J. Obstet. Gynec. 66, 375 - 384 (1953).

87. WEGELIN, C. : Zur Entstehung der Hyperproteinämie. Schweiz. med. Wschr. 73, 1189 (1944).

88. WENNER, R. u. G.A. HAUSER : Neurovegetative Untersuchungen und Therapie - Ergebnisse bei klimakterischen Frauen. Arch. Gyn. 193, 58 - 69 (1959).

89.WHITE, P.D. : Der Schlüssel zu Diagnose und Therapie der Herzkrankheiten. Darmstadt: 1957.

9o. WOLLHEIM, E. u. J. ZISSLER : Krankheiten der Gefäße. In: Handb. d. Inn. Medizin, 4. Aufl. Bd. IX/6, 1 - 176. Berlin-Göttingen-Heidelberg 196o.

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Anleitung danke ich Herrn Professor Dr. rer.nat. G.W. OERTEL.

Herrn Professor Dr. med. Dr. phil. Dipl.-chem. W. ZIMMERMANN danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im endokrinologischen Labor des Institutes für Hygiene und Mikrobiologie der Universität des Saarlandes.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. W. RINDT für die freundlichen Ratschläge bei der Durchführung der experimentellen Untersuchung.

LEBENSLAUF

Am 12. 1o. 1943 wurde ich, Anke Simon, als zweite Tochter des Dipl.-Kaufmanns Ewald Simon und seiner Ehefrau Ruth, geb. Straßburg, in Köslin geboren. Ich besuchte vom März 195o bis 1954 die Volksschule Altenbekener Damm in Hannover. Im Frühjahr 1954 wurde ich in das Neusprachliche Mädchengymnasium Wilhelm Raabe-Schule aufgenommen. Nach dem Umzug meiner Eltern im März 1958 nach Mülheim a.d. Ruhr besuchte ich dort die Städtische Luisenschule, an der ich am 9. 2. 1963 das Abitur bestand.

Ich begann im Sommersemester 1963 an der Universität des Saarlandes Medizin zu studieren. Am 12. 5. 1964 bestand ich den naturwissenschaftlichen Teil der ärztlichen Vorprüfung, am 27. 1o. 1965 das Physikum. Die ärztliche Prüfung legte ich am 11. 12. 1968 ab.